

CLÍNICA ESTOMATOLÓGICA NORTE
PLACETAS, VILLA CLARA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

CAUSAS DE LA ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE

Por:

MSc. Dra. María Margarita Pérez Ángel¹ y MSc. Dra. Aliamna Rodríguez Pérez²

1. Especialista de I Grado en Periodoncia. Máster en Urgencias Estomatológicas. Clínica Estomatológica Norte. Placetas, Villa Clara. Instructora. UCM-VC. e-mail: bibplasu@capiro.vcl.sld.cu
2. Especialista de I Grado en Estomatología General Integral. Máster en Urgencias Estomatológicas. Clínica Estomatológica de Manicaragua, Villa Clara. Instructora. UCM-VC. e-mail: aliamna1984@yahoo.es

Resumen

La estomatitis aftosa, también llamada aftosis bucal o aftas, se considera una de las enfermedades más frecuentes de la mucosa bucal, y ocupa el segundo lugar de las lesiones que se observan en esta localización. Se caracteriza por la aparición de una o más úlceras dolorosas con pérdida de la continuidad del epitelio, variable en forma, número y tamaño. Se clasifica de acuerdo con el tamaño de la lesión, según Scully y Poster, en forma menor, mayor o herpetiformes y, de acuerdo con la frecuencia de aparición, en ocasionales, agudas y recurrentes. La estomatitis aftosa recurrente se considera una enfermedad multifactorial, por lo que se decide realizar el presente estudio con el objetivo de actualizar los conocimientos de los profesionales de la atención primaria de salud sobre las causas de esta enfermedad. Entre los factores implicados en su aparición, se encuentran: microorganismos, factores endocrinos, gastrointestinales, inmunológicos, genéticos, nutricionales, psicosomáticos, alergias, traumatismos y el cese del hábito de fumar.

Descriptor DeCS:

ESTOMATITIS AFTOSA
MUCOSA BUCAL
ÚLCERAS BUCALES

Subject headings:

STOMATITIS, APHTHOUS
MOUTH MUCOSA
ORAL ULCER

La estomatitis aftosa, también llamada aftosis bucal o aftas, se caracteriza por la aparición de una o más úlceras dolorosas con pérdida de la continuidad del epitelio, variable en forma, número y tamaño¹⁻³. Se considera la enfermedad más frecuente de la mucosa bucal, ocupa el segundo lugar, y es más frecuente en niños y adolescentes; la ocurrencia de esta afección es considerada alta, aporta cifras de 5 a 66 %, con una media del 20 %. Se ha encontrado una prevalencia mayor entre grupos de más alto estándar socioeconómico²⁻¹⁶.

Puede encontrarse en cualquier parte de la mucosa bucal queratinizada. Clínicamente se observa una o varias vesículas esféricas, circunscritas, de aparición súbita, que se rompen después de 24 a 48 horas y es reemplazada por una úlcera dolorosa, amarillenta, con márgenes rojos^{3,17-19}.

Las lesiones pueden persistir por días o semanas, curan sin dejar huellas de su existencia y la recurrencia ocurre después de períodos de remisión de variable duración.

Se clasifica de acuerdo con el tamaño de la lesión, según Scully y Poster, en forma menor, mayor o herpetiformes, las que se diferencian por las características clínicas y su tamaño de la siguiente forma^{1,3,19,20}.

Forma menor: Afecta a un 80 % de los pacientes, aparecen brotes de una a cinco lesiones menores de 1 cm de diámetro en labios, mejillas o lengua.

Forma mayor: Representa aproximadamente un 10 % de los pacientes y se caracteriza por la aparición de una a diez lesiones, de 1 a 3 cm de diámetro, en los mismos lugares de la forma menor, y pueden aparecer, además, en el paladar y en la faringe.

Herpetiformes: Constituye el 10 % restante de los pacientes y es la variedad que plantea mayores dificultades diagnósticas por su semejanza con las lesiones ocasionadas por el virus herpes simple. En este tipo clínico se presentan brotes de 10 a 100 aftas de muy pequeño tamaño (1 a 4 mm de diámetro), mal definidas, con una base grisácea, y separadas entre sí por una zona circundante eritematosa. Tienden a fusionarse y formar grandes úlceras irregulares, las que pueden asentarse en las mismas localizaciones que la estomatitis aftosa recurrente (EAR) tipo mayor y, además, en el suelo de la boca y la mucosa gingival. Estas aftas herpetiformes, tanto por sus características clínicas como por su evolución, han de ser diferenciadas de las lesiones producidas por el virus herpes simple³.

De acuerdo con la frecuencia de aparición, se clasifican en:

Aftas ocasionales: Se observan lesiones aisladas, a intervalos que oscilan entre meses y años. Las lesiones curan sin inconvenientes.

Aftas agudas: Se caracterizan por un episodio agudo de aftas, que puede persistir durante semanas. En este período, las lesiones aparecen en diferentes zonas de la boca y reemplazan a otras que se encuentran en vías de curación o curadas. Es común ver estos episodios en niños con trastornos gastrointestinales agudos y también en adultos en las mismas condiciones; la remisión del trastorno gastrointestinal produce la interrupción del episodio de aftas.

Aftas recurrentes: En este caso, las lesiones se prolongan en el tiempo, siempre hay una lesión presente y la afección puede durar meses o años^{3,18}.

La presente revisión se relaciona con este tipo: la estomatitis aftosa recurrente (EAR); en el mundo se han desarrollado innumerables investigaciones sobre ella, y constantemente se encuentran nuevos aspectos relacionados con la causa de esta enfermedad^{7,8,10-21}. Por este motivo se decide realizar la presente revisión bibliográfica, con el objetivo de actualizar los conocimientos de los profesionales de la atención primaria de salud sobre la causa de la EAR.

Se considera la EAR una enfermedad multifactorial, que al unirse con un trastorno de la inmunorregulación de la mucosa bucal favorece la aparición de las aftas bucales; según su intensidad y persistencia, estas pueden convertirse en lesiones recurrentes; no obstante, su patogenia aún se desconoce^{17,22-24}.

Diversas hipótesis tratan de explicar la génesis de las úlceras, que son el signo patognomónico de esta enfermedad; se plantea que los factores genéticos y medioambientales pueden contribuir a una baja tolerancia de la mucosa, y permiten una reacción de citotoxicidad contra el epitelio bucal²⁵.

Se postulan múltiples factores implicados en la aparición de la EAR, entre los que se encuentran: microorganismos, factores endocrinos, gastrointestinales, inmunológicos, genéticos, nutricionales, psicossomáticos, alergias, traumatismos y el cese del hábito de fumar^{1,2,26,27}.

A continuación se describen los diferentes factores de riesgo, que según la bibliografía consultada tienen implicación en la aparición de la EAR:

1. Microorganismos^{1-3,16}: Se mencionan los virus, bacterias y hongos.

Virus: Son los agentes infecciosos más estudiados, porque con mayor frecuencia originan y desencadenan respuestas inmunológicas exageradas, que conducen a un desequilibrio entre los mecanismos de defensa y la respuesta inflamatoria en la cavidad bucal, y provocan la aparición de úlceras. Entre ellos se encuentran: herpes simple tipo I, adenovirus, la varicela-zóster, citomegalovirus, Coxsackie, Epstein Barr y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH). Estos son capaces de dañar la mucosa bucal al ser reactivados por el estado de inmunodisregulación

presente en los pacientes, como se ha descrito en infectados por el virus de la varicela-zóster y los citomegalovirus^{1-3,6,8}.

En los individuos infectados por el VIH, estas úlceras ocurren más frecuentemente, duran más tiempo y producen mayores síntomas dolorosos. Adicionalmente, esta condición puede estar asociada con similares ulceraciones y afectar esófago, recto, ano y genitales; el diagnóstico de la EAR inducida por el VIH requiere un cuidadoso estudio del antecedente de la enfermedad²⁸.

Bacterias: Se informa estreptococo alfa (α) y beta hemolítico (β), *sanguis*, *mutans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, bacterias gramnegativas anaerobias (bacteroides), *Neisseria gonorrhoeae* y el *Helicobacter pylori*^{2,3,6}.

Elsheikh y Mahfouz, en el 2005, informan al *Helicobacter pylori* como posible agente causal de la EAR, por su distribución, características y afinidad a la mucosa asociada al tejido linfóide de la faringe²⁹. Marchini y un grupo de investigadores, en el 2007, encontraron *prevotella* en el estudio microbiológico del 16 % de las lesiones en los pacientes estudiados³⁰.

En una investigación realizada en Grecia por Albanidou-Farmaki, en el 2005, se informa que los pacientes que presentaron *Helicobacter pylori* sufrieron síntomas más severos comparados con los que no padecieron esta infección, y que una terapia para su erradicación contribuyó a disminuir estos síntomas; asimismo, lamaron y colaboradores postulan que el dorso de la lengua puede ser un reservorio de *Helicobacter pylori* en muchos individuos; en un estudio realizado en Ucrania, los microorganismos frecuentemente aislados en pacientes con EAR fueron estreptococos, neisserias, corinebacterias, enterococos, lactobacilos, estafilococos epidérmicos y candidas²⁵.

Hongos: Actualmente ocupan un papel destacado en la génesis de la EAR, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. En las principales infecciones se informan la candidiasis (*Candida albicans*), las producidas por criptococos, la histoplasmosis, aspergillus y las micormicosis; estas últimas son las más raras²⁵.

2. **Alteraciones gastrointestinales:** Se ha observado en personas con padecimientos, como: colitis ulcerativa, síndrome de mala absorción, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, giardiasis, gastritis, úlcera péptica, enfermedad diarreica aguda (EDA) y enfermedad de Behcet^{1-3,10,12,31}.

En un estudio realizado en Polonia por Olszewska, Sulej y Kotowski en Polonia, en el 2006, se plantea que todos los pacientes afectados por EAR deben ser interrogados e investigar si existe antecedente de enfermedad gastrointestinal, y que esta puede ser un marcador de la presencia de una enfermedad celíaca³¹.

3. **Factores genéticos:** Se afirma que existe una transmisión hereditaria por progenitores afectados, y esto aumenta en el caso de que ambos padres lo estén¹⁻³.

4. **Traumatismos:** En personas susceptibles, los traumatismos producidos por el cepillo dental, mordeduras, iatrogenias, alimentos duros o calientes, prótesis mal ajustadas, entre otros, son causas de la enfermedad^{1-3,27,32}.

5. **Alteraciones psicosomáticas:** Muchos autores argumentan que personas con depresión, ansiedad y estrés emocional, como estudiantes en exámenes, divorcios, problemas psiquiátricos y diversas alteraciones sociológicas, pueden actuar como factores desencadenantes o precipitantes de la EAR, por las alteraciones circulatorias e inmunitarias que se presentan^{18,23,26,33}.

Según un estudio realizado por Albanidou-Farmaki y colaboradores en el 2008, las concentraciones de cortisol en suero y saliva en pacientes con EAR fueron más altas en relación con el grupo control, por lo que el estrés puede estar involucrado en su patogénesis³⁴.

6. **Factores endocrinos:** Se asocian a algunas mujeres menopáusicas, en la fase premenstrual o durante la menstruación –por lo que se relaciona con las variaciones de los estrógenos por el efecto que estos ejercen sobre el epitelio de la mucosa bucal–, así como en pacientes diabéticos^{1-3,16}.

7. **Deficiencias nutricionales:** La mucosa bucal tiene una elevada velocidad de recambio, lo que la hace muy sensible a la insatisfacción de nutrientes necesarios para el mantenimiento homeostático^{3,10}. La EAR se relaciona con deficiencias de vitaminas (A, C, E, complejo B [B1, B2, B6, B12] y ácido fólico), minerales (cinc, selenio, magnesio, calcio, hierro) y deficiencias de proteínas^{2,3,16}.

En un estudio realizado en Israel, en el 2006, Broides y colaboradores³⁵ refieren que la deficiencia de Vitamina B12 es una causa bien conocida de EAR. Resultados similares informan Hirata y colaboradores en el 2010¹⁶.

Burgan, Sawair y Amarin, en el 2006, en una investigación realizada en Jordania, encuentran que el 14 % de los pacientes examinados con EAR presentaron anemia, el 37 % mostró deficiencias hemáticas, y bajos niveles de ferritina sérica, de vitamina B12 en suero y de folatos en suero³⁶ en el 16 %, el 26 % y el 4,9 %, respectivamente.

Pacho Saavedra y Piñol Jiménez, citados por Pérez Ángel²⁵, postulan en el 2005 que en una investigación en Turquía, los niveles séricos de hierro, ferritina y ácido fólico no presentaron diferencias significativas. De forma controversial, Thongprasom y colaboradores, en Tailandia, concluyen que fueron estadísticamente significativos los bajos niveles de folatos en las células rojas de los pacientes con EAR; la hemoglobina, el hematócrito y las concentraciones de las constantes corpusculares de hemoglobina estuvieron en un rango normal, y ningún paciente tuvo anemia o macrocitosis. Sin embargo, Scully, Gorsky y Lozada-Nur plantean, como factores predisponentes de los pacientes estudiados, las alteraciones hematológicas observadas, como deficiencias de hierro, folatos o vitamina B12²⁵.

8. Alteraciones inmunitarias: Este es un factor que ha sido objeto de numerosas investigaciones^{1-3,6,18,20,27,37}.

En Brasil, en el año 2006, se informa que el antígeno de histocompatibilidad A33 (HLA-A33) y el HLA-B35 puede ser asociado con la úlcera menor recurrente²⁰.

Martínez y colaboradores, en el 2007, encuentran un significativo incremento de IgA salival en lesiones activas de EAR en relación con los períodos no activos, y concluyen que las concentraciones de IgA pueden ser usadas como un parámetro para estudiar el estado inmunológico de la mucosa bucal³⁸; Guimarães y colaboradores³⁹, en el 2006, observaron que existe un incremento en la producción de IL-β; Faleh, en el 2010, refiere que puede existir una alteración local de la inmunidad mediada por células, y las lesiones pueden estar asociadas con defectos de la inmunidad, como el VIH¹⁰; Pedreira y colaboradores, en el 2008, encontraron lesiones de EAR en pacientes con VIH²⁸.

Pacho Saavedra y Piñol Jiménez, en el año 2005, aducen que los pacientes con EAR tienen aumentada las concentraciones de IgA, IgG, IgD e IgE, y que los bajos niveles de la subclase IgG2 desempeñan un papel importante en la génesis de la EAR; los niveles de IgA presentaron cambios en su concentración sérica; según el grado de actividad de la enfermedad, podría existir un déficit en la producción de anticuerpos frente a antígenos bacterianos de la mucosa. Sugieren, además, la posibilidad de que se produzca reactividad cruzada entre los antígenos bacterianos y los de la mucosa bucal, de modo que los anticuerpos producidos podrían resultar citotóxicos para la propia mucosa bucal. Existe una alteración local en las subpoblaciones de linfocitos T con un aumento de las células inductoras-facilitadoras frente a las supresoras; los niveles de citocinas proinflamatorias, especialmente interleucinas 1 (IL-1), IL-6 y el factor de necrosis tumoral, se encuentran elevados, por lo cual se les considera como fuertes marcadores del proceso inflamatorio; los niveles de IL-10 se encuentran disminuidos, lo cual explica que en la EAR exista un desequilibrio de la producción de citocinas inmunomoduladoras y proinflamatorias, con predominio de las últimas²⁵.

Sun y colaboradores, en el año 2003, informan altos niveles de IL-6 en el suero de los pacientes con EAR; los niveles de IL-6 en las úlceras mayor y herpetiformes fueron mayores que en las menores. Boras y su equipo de investigación, en el 2006, encontraron en la saliva un elevado factor de necrosis tumoral α, fundamentalmente en el estado agudo de la úlcera y en los períodos de remisión; sin embargo, plantean que la IL-6 no desempeña ningún papel en la EAR; Albanidou-Farmaki y colaboradores, en el 2005, afirman que el incremento de las células T secretoras tipo citocinas 1 puede influenciar en la respuesta inmunológica contra la EAR²⁵, aspecto con el que coinciden Lewkowicz y colaboradores, en el año 2005, al plantear que una desproporción en la producción de citocinas puede contribuir en la patogénesis de la EAR, y que las alteraciones en el número de CD4(+)/CD25(+)-altas células reguladoras T en sangre periférica, pueden, adicionalmente, influenciar en el desarrollo de la enfermedad²⁵.

En Cuba, en el Hospital William Soler, durante el año 2002, se realizó una investigación para determinar los marcadores de inmunidad celular, donde se realizaron exámenes para estudiar la función inmunitaria a través de la prueba de formación de rosetas activas y espontáneas; el 72,5 %

de los pacientes examinados mostraron algún grado de afectación en los marcadores inmunológicos²⁵.

9. Afecciones alérgicas^{1-3,40,41}: Producidas por la ingestión de alimentos, medicamentos y productos químicos.

Ingestión de alimentos: Frutas (cítricos, piña, manzana), mariscos, productos lácteos, cereales, chocolate, colorantes y conservantes, tomates y vinagre^{25,27}.

Ingestión de medicamentos: Piroxicam, docetaxel (utilizado en el tratamiento del cáncer) y fluoruros, los cuales se asocian muchas veces a las pastas dentales. Se informa la primera descripción documentada de la aparición de EAR consecutiva a la aplicación de imiquidox en el tratamiento de la queilitis actínica, en una investigación realizada en el 2005 por Chakrabarty y colaboradores²⁵.

Contacto con productos químicos: Perfumes, mercurio, fósforo, flúor, y la ingesta de sales de níquel²⁵.

10. Cese del hábito de fumar: El tabaquismo tiene un efecto inverso, ya que el hábito de fumar aumenta la queratinización del epitelio, y esta disminuye cuando cesa el hábito, lo que aumenta la susceptibilidad de la mucosa para que aparezcan las lesiones^{1-3,40-42}.

En un estudio realizado en Turquía, en el año 2006, Koybasi y colaboradores⁴³ concluyen que entre los factores de riesgo más significativos se encuentra el cese del hábito de fumar; Faleh, en el 2010, refiere que la nicotina ha mostrado una afectación de la respuesta inmune en condiciones de inflamación, por la inducción de adrenalina a través del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, reducción de la producción del factor de necrosis tumoral α y de IL-1 e IL-6 a través de efectos directos sobre los macrófagos, y que el efecto protector del cigarro sobre la EAR ocurre solo en condiciones de altos niveles de consumo, que resultan en suficiente concentración de nicotina o períodos largos de consumo que producen una capa protectora de queratina¹⁰.

En el ámbito internacional, se plantea que en la actualidad se pueden realizar estudios de cultivo de la mucosa bucal, biopsias, citología exfoliativa, los cuales pueden realizarse en la Atención Primaria. También se describen la detección viral de anticuerpos monoclonales o por técnicas de Reacción Peroxidasa en Cadena (PCR por su sigla en inglés), visualización histológica de las inclusiones virales intracelulares, así como estudios serológicos en aquellos casos que lo requieran o estén inmunodeprimidos. La mayoría de estos últimos se encuentran en los institutos, por lo que es necesaria la remisión al tercer nivel de atención²⁵.

Existen, además, una serie de enfermedades sistémicas que presentan lesiones aftosas en su cuadro clínico, las que aparecen conjuntamente con síntomas de uveítis, ulceraciones genitales, conjuntivitis, artritis, fiebre o adenopatías; algunos autores sugieren la búsqueda inmediata de alguna enfermedad de peor pronóstico, como la enfermedad de Behcet, caracterizada por úlceras genitales, lesiones oculares, aftosas^{5,9,43-46} y la enfermedad celíaca, en las que se produce una intolerancia al gluten⁴⁷. Además, la enfermedad de Crohn, el VIH, la neutropenia cíclica, el síndrome de fiebre periódica, úlceras aftosas, faringitis y adenitis cervical (FAPA, por su sigla en inglés), y la anemia²⁵.

Según Shakeri y colaboradores, en su estudio del año 2009, la EAR puede ser la primera presentación o la sola presentación de la enfermedad celíaca¹².

Otan y colaboradores describen la presencia de úlceras aftosas recurrentes en pacientes con anemia de Fanconi, las cuales reaccionaron favorablemente después de suministrar transfusiones, con el incremento de la hemoglobina. Femiano e investigadores informan cinco pacientes con lesiones diagnosticadas como pénfigo vulgar que presentaron ulceración bucal semejante a la estomatitis aftosa, por lo que refiere que es aconsejable investigar los pacientes en los que aparecen lesiones aftosas de localizaciones atípicas²⁵.

Según la experiencia de las autoras, es de vital importancia para el médico y el estomatólogo general integral el conocimiento de los signos, síntomas y de los factores que están implicados en la patogénesis de la EAR, pues debido a su multicasualidad, en ocasiones no se exploran todos estos factores en los pacientes.

La creación de un equipo transdisciplinario para la atención a estos pacientes podría ser una solución para poder detectar la causa que produce la recurrencia de la enfermedad, teniendo en

cuenta que el equipo transdisciplinario se caracteriza porque comparte y coordina, tanto la información como las funciones; esto permite que los distintos profesionales adquieran conocimientos de las otras disciplinas y los incorporen a su propia práctica; la valoración suele realizarla un profesional, mientras el resto observa o recibe la información; los datos obtenidos se discuten en equipo, el cual debe estar integrado por, al menos, un especialista en Medicina Interna, pediatra, ginecólogo, psicólogo, médico general integral y estomatólogo general integral, los cuales valorarán integralmente al paciente desde varias aristas para detectar la causa que está produciendo la recurrencia de esta enfermedad y así poder establecer un tratamiento eficaz que actúe sobre la causa, para garantizar una conducta integral al paciente afectado, y contribuir a elevar su calidad de vida.

Summary

Aphthous stomatitis, also known as oral aphthosis or canker, is considered one of the most common diseases of the oral mucosa, and it is the second most important lesion of the ones can be observed in this location. It is characterized by the appearance of one or more painful ulcers with loss of epithelial continuity, that may vary in regard to shape, number and size. According to Scully and Poster, it is classified, by the size of the lesion, as aphthous minor, aphthous major or herpetiform ulcers, and according to the frequency of appearance, it can be classified into occasional, acute and recurrent. Recurrent aphthous stomatitis is considered a multifactorial disease, so we decided to conduct this study in order to update the knowledge of professionals at the primary health care level in relation to the causes of this disease. Among the factors that can lead to its appearance are: microorganisms, endocrine factors, as well as gastrointestinal, immunological, genetic, nutritional, and psychosomatic factors; also allergies, trauma, and smoking cessation.

Referencias bibliográficas

1. Llanes Llanes E, Del Valle Portilla MC, Rodríguez Méndez G, Almarales Sierra C, Ysasi Cruz MA, Álvarez Pérez MC, *et al.* Guías Prácticas de enfermedades gingivales y periodontales. En: Sosa Rosales MC. Guías Prácticas de Estomatología. La Habana: MINSAP; 2003. p. 210-3.
2. China Meneses EM, De la Rosa Samper H, Morales Aguiar DR. Etiología y patogenia de las enfermedades periodontales agudas y crónicas. En: China Meneses EM, González Díaz ME, editores. Compendio de Periodoncia. La Habana: Ciencias Médicas; 2006. p. 165-6.
3. Veitia Cabarocas F. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad periodontal inflamatoria aguda. En: Compendio de Periodoncia. La Habana: Ciencias Médicas; 2006.p.187-91.
4. Doncel Pérez C, Martínez Pérez M, López Ilizástigui A, Ilizástigui Ortueta ZT. Comportamiento epidemiológico de la estomatitis aftosa recurrente en pacientes del Instituto Superior de Medicina Militar «Dr. Luis Díaz Soto», 2007. Rev Cub Med Mil [Internet]. 2009 Jun [citado 17 Mar 2011];38(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572009000200004&lng=es
5. Bellón Leyva S, Echarry Cano O. Evaluación clínica de la efectividad de bórax en el tratamiento de la estomatitis aftosa. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2006 Jun [citado 17 Mar 2011];43(2):aprox. 1 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072006000200006&lng=es
6. Castillo Castillo A, Pérez Borrego A, Guntiñas Zamora MV. Uso del inmunoforon en el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente en niños. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2006 [citado 17 Mar 2011];43(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/est/vol43_3_06/est05306.htm
7. Sunitha M, Shanmugam S. Evaluation of salivary nitric oxide levels in oral mucosal diseases: A controlled clinical trial. Indian J Dent Res. 2006 Jul - Sept; 17(3):117-20. PubMed PMID: 17176827.

8. Sciubba JJ. Oral mucosal diseases in the office setting--part I: Aphthous stomatitis and herpes simplex infections. *Gen Dent*. 2007 Abr;55(4):347 - 376. PubMed PMID: 17682646.
9. Demetriades N, Hanford H, Laskarides C. General manifestations of Behçet's syndrome and the success of CO₂-laser as treatment for oral lesions: a review of the literature and case presentation. *J Mass Dent Soc*. 2009;58(3):24-7. PubMed PMID: 19927952.
10. Faleh AS. Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis? *Ther Clin Risk Manag*. 2010;(6):573-7. PMID: PMC2999509.
11. de Barros Gallo C, Martins Mimura MA, Nobuo Sugaya N. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics* [Internet]. 2009 [citado 17 Mar 2011]; 64(7):[aprox. 6 p]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322009000700007&Ing59322009000700007
12. Shakeri R, Zamani F, Sotoudehmanesh R, Amiri A, Mohamadnejad M, Davatchio F, *et al*. Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:44. PubMed PMID: PubMed Central. PMID: PMC2709629.
13. Vucicevic Boras V, Savage NW. Recurrent aphthous ulcerative disease: presentation and management. *Aust Dent J*. 2007;52(1):10-5. PubMed PMID: 00459; PubMed Central PMID: PMC. 183478.
14. Miziara ID, Costa KC, Mahmoud A, Weber Raimar, Wilhelmsen Niels S W, Imamura Rui. Laryngeal manifestations in atypical recurrent aphthous stomatitis. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2009 Oct [citado 17 Mar 2011]; 75(5):[aprox 6 p.]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942009000500008&Ing=en
15. Arlindo de Castro M, Ruy da Silva N, Paradela EMP, Van Den Bergen L, Costa Peixoto M. Lesões da mucosa oral em pacientes idosos: um problema pouco enfatizado por médicos e pesquisadores. *Oral mucosa lesions in elderly inpatients: a problem little emphasized by doctors* [Internet]. 2008. [citado 8 Mar 2009]. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&>
16. Watashi Hirata CH, Caluta Abranches D, Martins Mimura MA, Lima Oliveira E, Maurice Weckx LL. Ulceração aftosa recorrente no Ambulatório de Estomatologia da UNIFESP. *RBM Rev Bras Med* [Internet]. 2010 Jan [citado 8 Mar 2010];67(supl.1):[aprox. 7 p.]. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4216
17. Wilhelmsen Niels SW, Weber R, Monteiro F, Kalil J, Miziara ID. Estudo da associação entre antígenos de histocompatibilidade e estomatite [Internet]. 2009 Jun [citado 17 Mar 2011];75(3):[aprox. 6 p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1808-86942009000300019&Ing=en86942009000300019>
18. Bellón Leyva S, Calzadilla Mesa XM. Efectividad del uso del propóleo en el tratamiento de la estomatitis aftosa. *Rev Cubana Estomatol* [Internet]. 2007 Sept [citado 17 Mar 2011];44(3):[aprox. 4 p.]. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072007000300008&Ing=es
19. Muniz Alves P, Ramalho da Silva L, Souza de Oliveira R, Leite Cavalcanti A, Guedes Queiroz LM. Fatores de risco da ulceração aftosa recorrente: uma revisão dos achados atuais. *Rev Ciências Méd Biol* [Internet]. 2008 [citado 8 Feb 2009];7(1):[aprox. 6 p.]. Disponível em: <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/viewArticle/4361>
20. Shrivastava R, John GW. Treatment of Aphthous Stomatitis with topical *Alchemilla vulgaris* in glycerine. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2006 [citado 6 Abr 2011];26(10):[aprox. 5 p.]. Disponível em: <http://www.ingentaconnect.com/content/adis/cdi/2006/0000026/0000010/art00003>
21. Gonsalves WC, Chi AC, Neville BW. Common oral lesions: Part I. Superficial mucosal lesions. *Am Fam Physician*. 2007;75(4):501-7. PubMed PMID: 17323710.
22. Hello M, Barbarot S, Bastuji-Garin S, Revuz J, Chosidow O. Use of thalidomide for severe recurrent aphthous stomatitis: a multicenter cohort analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Mayo;89(3):176-82. PubMed PMID: 20453604.

23. da Rocha Curvelo JA, de Carvalho Ferreira D, Rosas de Carvalho FC, Rangel Janini ME. Úlceras aftosas recorrentes e sua possível associação ao estresse. Rev Ciênc Méd Biol [Internet]. 2008 Jan - Abr [citado 18 Mar 2009];7(1):[aprox. 4 p.]. Disponível em: <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4359>
24. Wilhelmsen Niels SW, Weber R, Miziara ID. O papel da imunofluorescência direta na fisiopatologia e no diagnóstico diferencial da estomatite aftóide recorrente. Rev Bras Otorrinolaringol [Internet]. 2008 Jun [citado 18 Mar 2011]; 74(3):[aprox. 5 p.]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992008000300004&lng=72992008000300004
25. Pérez Ángel MM, Veitia Cabarroca FA, Pérez Pérez E. Algoritmo para una conducta integral en los pacientes con estomatitis aftosa recurrente [Tesis]. Santa Clara: Instituto Superior de Ciencias Médicas; 2008.
26. Sulka A, Simon K, Piszko P, Kalecińska E, Dominiak M. Oral mucosa alterations in chronic hepatitis and cirrhosis due to HBV or HCV infection. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol. 2006;47(1):6-10. PubMed PMID: 17672199.
27. Pereira Karuza MA, Rocha Danielle AP, Hébel Galbao C, Freitas RA. Ulceração aftosa recorrente: revisão dos conceitos atuais. Rev Odontol UNESP [Internet]. 2006 Jan-Mar [citado 19 Nov 2010];35(1):[aprox. 8 p.]. Disponível em: <http://rou.hostcentral.com.br/PDF/v35n1a09.pdf>
28. Pedreira EN, Cardoso Lopes C, Barroso E do C, de Souza Santos JA, Fonseca Paiva F, de Assis Taveira LA. Epidemiological and oral manifestations of HIV-positive patients in a specialized service in Brazil. J Appl Oral Sci [Internet]. 2008 Nov-Dec [citado 21 Oct 2010];16(6):[aprox. 8 p.]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-77572008000600003
29. Elsheikh MN, Mahfouz ME. Prevalence of Helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous ulcerations in mucosa-associated lymphoid tissues of the pharynx. Arch Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2005 Sept [citado 11 Oct 2010]; 131(9):[aprox. 1 p.]. Disponível em: <http://archotol.amaassn.org/cgi/content/abstract/131/9/804>
30. Marchini L, Campos MS, Silva AM, Paulino LC, Nobrega FG. Biofilm microbial communities of denture stomatitis. Oral Microbiol Immunol [Internet]. 2008 [citado 13 Nov 2010];23(5):[aprox. 5 p.]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-302X.2008.00445.x/full>
31. Olszewska M, Sulej J, Kotowski B. Frequency and prognostic value of IgA and IgG endomysial antibodies in recurrent aphthous stomatitis. Acta Dermatol Venereol [Internet]. 2006 [citado 16 Dic 2010];86(4):[aprox. 6 p.]. Disponível em: <http://adv.medicaljournals.se/files/pdf/86/4/2486.pdf>
32. Consolaro A, Consolaro MF. Aftas após instalação de aparelhos ortodônticos: porque isso ocorre e protocolo de orientações e condutas. Rev Dent Press Ortodon Ortoped Facial [Internet]. 2009 Jan-Feb [citado 16 Sept 2010];14(1): [aprox. 6 p.]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-54192009000100003&script=sci_arttext
33. Veller-Fornasa C, Gallina P. Recurrent aphthous stomatitis as an expression of pathergy in atopics. Acta Dermatovenerol [Internet]. 2006 [citado 26 Dic 2010];15(3):[aprox. 6 p.]. Disponível em: <http://ibmi.mf.uni-lj.si/acta-apa/acta-apa-06-3/8.pdf>
34. Albanidou-Farmaki E, Pouloupoulos AK, Epivatianos A, Farmakis K, Karamouzis M, Antoniadis D. Increased anxiety level and high salivary and serum cortisol concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. Tohoku J Exp Med [Internet]. 2008 Apr [citado 2 Nov 2010];214(4):[aprox. 6 p.]. Disponível em: <http://www.istage.jst.go.jp/article/tjem/214/4/291/pdf>
35. Broides A, Yerushalmi B, Levy R, Hadad N, Kaplun N, Tanner SM, et al. Imerslund-Grasbeck syndrome associated with recurrent aphthous stomatitis and defective neutrophil function. J Pediatr Hematol Oncol. 2006;28(11): PubMed PMID: PubMed Central. PMCID: PMC .mph.0000243656.25938.7b.
36. Burgan SZ, Sawair FA, Amarin ZO. Hematologic status in patients with recurrent aphthous stomatitis in Jordan. Saudi Med J. 2006 Mar;27(3):381-4. PubMed PMID: 16532102.
37. Bacanli A, Sallakci N, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. Toll-like receptor 2 Arg753Gln gene polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. Clin Exp Dermatol [Internet]. 2006

- [citado 13 Dic 2010];31(5):[aprox. 9 p.]. Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2230.2006.02212.x/pdf>
38. Martínez KO, Mendes LL, Alves JB. Imunoglobulina A secretora, proteínas totais e fluxo de saliva nas ulcerações aftosas recorrentes / Secretary A immunoglobulin, total proteins and salivary flow in Recurrent Aphthous Ulceration. Rev Bras Otorrinolaringol [Internet]. 2007 Mayo - Jun [citado 15 Ago 2010];73(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en:
http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-72992007000300006&script=sci_arttext
 39. Guimarães AL. Association of interleukin-1beta polymorphism with recurrent aphthous stomatitis in Brazilian individuals. Oral Dis [Internet]. 2006 [citado 5 Dic 2010];12(6):[aprox. 6 p.]. Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2591.2007.01272.x/pdf>
 40. Chattopadhyay A, Chatterjee S. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US. Community Dent Oral Epidemiol [Internet]. 2007 [citado 8 Dic 2010];35(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0528.2007.00329.x/pdf>
 41. Torgerson RR, Davis MD, Bruce AJ, Farmer SA, Rogers RS. Contact allergy in oral disease. J Am Acad Dermatol. 2007;57(2): PubMed PMID: 17532095.
 42. Marakoglu K, Sezer RE, Toker HC, Marakoglu I. The recurrent aphthous stomatitis frequency in the smoking cessation people. Clin Oral Investig. 2007;11(2):149-53. PubMed PMID: 17273857.
 43. Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yilmaz F, Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. Am J Otolaryngol [Internet]. 2006 Jul - Aug [citado 12 Nov 2009];27(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798397>
 44. Nanke Y, Kamatani N, Okamoto T, Ogiuchi H, Kotake S. Irsogladine is effective for recurrent oral ulcers in patients with Behçet's disease: an open-label, single-centre study. Drugs R D. 2008;9(6):455-9. PubMed PMID: 18989994.
 45. González G, Pérez R, Satriano R, Rotondo MT. Neuro-Behçet: a propósito de un caso clínico. Arch Pediatr Urug [Internet]. 2007 Jun [citado 8 Oct 2010]; 78(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en:
http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S0004-05842007000200008&script=sci_arttext
 46. Bianconcini Trindade M Â, de Oliveira Avelar AA, Almeida Luis GM, Pinto de Enokihara MM. Doença de Behçet: relato de dois casos. Rev méd Paraná [Internet]. 2007 Jul - Dic [citado 5 Oct 2010];65(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en:
<http://portal.revistas.bvs.br/index.php?mfn=1886&about=access>
 47. Araujo Cassol C, Prim De Pellegrin C, Chang Wahys ML, de Souza Pires MM, Modesto Nassar S. Perfil clínico dos membros da associação dos celíacos do Brasil: regional de Santa Catarina (ACELBRA-SC) Arq Gastroenterol [Internet]. 2007 Jul - Sept [citado 5 Sept 2010];44(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032007000300015

Recibido: 31 de marzo de 2011

Aprobado: 7 de septiembre de 2011